Münster 1936 No 170 Med DiSS

Aus dem Pharmakologischen Institut
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster - Westf.

Über den Einfluß der beiden biogenen Amine Tyramin und Histamin auf die Sauerstoffzehrung überlebender Gewebe.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster / Westf.

vorgelegt von
Hans Körner, Zahnarzt
aus Schüttorf i. H.

1936
Gedruckt in der Buchdruckerei Franz Grube, Werne a. d. Lippe

Dekan: Professor Dr. K. W. Jötten.

Referent: Privatdozent Dr. med. et phil. W. Haarmann.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

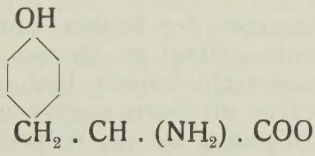
Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit gewidmet!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

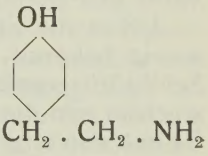
https://archive.org/details/IA41547211_0069

Ueber den Einfluß der beiden biogenen Amine Tyramin und Histamin auf die Sauerstoffzehrung überlebender Gewebe.

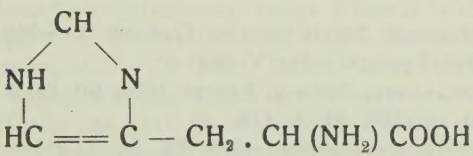
Durch Dekarboxylierung entstehen aus den Aminosäuren Amine. Im allgemeinen wird angenommen, daß dieser Vorgang durch die Gewebsfermente des Warmblüterorganismus nicht bewerkstelligt werden kann, sondern daß er das Werk von Darmbakterien ist. Ganz allgemein können pflanzliche Fermente Histamin und Tyramin bilden, die sich ja auch z. B. in Mutterkornpräparaten nachweisen lassen. Ob wirklich im tierischen Organismus diese Stoffe nicht entstehen können, ist bis heute noch nicht hinreichend geklärt worden. Bekanntlich wird mit der Entstehung im Tierkörper im weitesten Umfang gerechnet. Die Histaminbildung soll bei der Entstehung pathologischer Funktionsstörungen namentlich am Kreislauf eine wichtige Rolle spielen. Möglicherweise handelt es sich dabei aber um andere Stoffe mit histaminähnlicher Wirkung, deren Bildung im lebenden Organismus nachgewiesen ist. Auch das Tyramin ist nach anderen Befunden unter gewissen pathologischen Bedingungen im menschlichen Blute nachgewiesen worden. So entstehen unter CO_2-Abspaltung aus dem Tyrosin



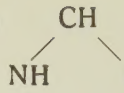
das Tyramin



und aus dem Histidin



das Histamin



Ferner aus dem Lysin $CH_2 . CH_2 . CH_2 . CH_2 . CH(NH_2) . COO . H$

das Kadaverin $CH_2 . CH_2 . CH_2 . CH_2 . CH_2$ (NH_2 an beiden Enden) und aus dem

Ornithin $CH_2 . CH_2 . CH_2 . CH . COO$ (NH_2 an beiden Enden) das

Putrescin $CH_2 . CH_2 . CH_2 . CH_2$ (NH_2 an beiden Enden).

Diese Amine bezeichnet man als proteinogene bzw. als biogene Amine. Sie sind im Gegensatz zu ihren Muttersubstanzen, den Aminosäuren, sehr stark wirksam und wirken besonders stark auf das vegetative Nervensystem ein. Im gegensatz zu der bisher bestehenden Unsicherheit über ihre physiologische Bedeutung und ihre Bildungsmöglichkeit im Organismus steht ihre große pharmakologische Bedeutung sicher. Ueber das Histamin liegt ein ausgedehntes Schrifttum vor.[1]) Das Tyramin besitzt adrenalinähnliche Wirkungen. Es wirkt erregend auf das sympathische Nervensystem, steigert also den Blutdruck und beschleunigt die Herzfrequenz. Es verengert die Kapillaren, ähnlich wie Adrenalin, nur schwächer. Das Histamin hingegen wirkt kapillarerweiternd.

Ueber die Stoffwechselwirkungen der beiden Amine ist nur wenig bekannt. Mittels Tyramin gelingt es ebenso wie durch Schilddrüsenpräparate am winterschlafenden Igel, den Stoffwechsel und die Körpertemperatur zur Norm zurückzubringen.[2]) Es hat also eine überhebliche Wirkung auf die Wärmebildung.[3])

---

[1]) Zusammenfassende Darstellung bei Feldberg u. Schilf: Das Histamin (Berlin, 1930, Springer'scher Verlag).

[2]) Adler: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1920, Bd. 86, S. 159 u. Bd. 87, S. 406 und 1921 Bd. 91, S. 110.

[3]) Cloetta u. Wünsche: ebenda 1923, Bd. 96, S. 317.

Ob es sich dabei um eine am Wärmezentrum angreifende Wirkung handelt oder die Oxydationen im Gewebe unmittelbar gesteigert werden, ist nicht bekannt. Es war daher die Aufgabe der vorliegenden Arbeit, den Einfluß der beiden Amine auf den Sauerstoffverbrauch von überlebenden Geweben zu untersuchen, der in der im hiesigen Institut üblichen Versuchsanordnung bestimmt wurde. Die Versuche wurden mit der allgemein bekannten Warburg'schen Apparatur ausgeführt.

Versuchsserie I.

Die folgenden Versuche wurden an einer Reihe von Organen angestellt, deren Stoffwechselvorgänge voneinander stark abweichen. Untersucht wurden Skelettmuskel, Herzmuskel, Leber und Hirn. Der Skelettmuskel baut von den Kohlenhydraten vorwiegend Glykogen ab, der Herzmuskel und Hirn Glukose, während die Leber das Glykogen in Glukose umwandelt, die Glukose aber nicht weiter oxydativ verwertet, sondern als Blutzucker an das Blut abgibt. Läßt man die oben genannten Organe im zerschnittenen Zustande Sauerstoff aufnehmen, so ist beim Herzmuskel und Skelettmuskel der Sauerstoffverbrauch vorwiegend auf eine Verbrennung des Glykogens, bzw. seiner Spaltungsprodukte zu beziehen. Hirngewebe ist praktisch kohlenhydratfrei. Die Sauerstoffaufnahme dieses Organs wird vor allem durch die Verbrennung von Phosphatiden gewährleistet, desgleichen die von Lebergewebe. Wir ersehen hieraus, daß die einzelnen Organe, jedes für sich, seinen besonderen Stoffwechsel hat. Es wird hierdurch auch verständlich, daß Giftwirkungen, gemessen am Sauerstoffverbrauch an den einzelnen Organen sich verschieden auswirken können.

Die in den Tabellen 1—5 wiedergegebenen Versuche wurden an Organbrei ohne weiteren Zusatz von Nährstoffen angestellt. Das Tyramin steigert in allen untersuchten Organen den Sauerstoffverbrauch. Die Steigerungen sind meist nur unerheblich und betragen maximal 16 %. Das Optimum der Wirkung liegt bei den Konzentrationen $1 \cdot 10^{-8}$ bzw. $1 \cdot 10^{-7}$. Die gleichen Organe von verschiedenen Tierarten (Tabelle 1) unterscheiden sich hinsichtlich dieses Reaktionsoptimums, beim Frosch und Rindsmuskel beträgt die optimale Konzentration $1 \cdot 10^{-8}$, beim Kaninchenmuskel und Hundemuskel $1 \cdot 10^{-7}$. Bei Leber- und Herzmuskel treten die höchsten Sauerstoffwerte bei der Konzentration $1 \cdot 10^{-8}$ Tyramin auf. Auffällig ist, daß in einzelnen Fällen unter der Tyraminwirkung der Sauerstoffverbrauch auch verzögert sein kann.

Es ist das der Fall bei der Konzentration $1 \cdot 10^{-8}$ Tyramin beim Hundemuskel (Tabelle 1), bei der Konzentration $1 \cdot 10^{-9}$ im Hirnversuch. Im übrigen ist bei allen Konzentrationen der Sauerstoffverbrauch gegenüber dem Kontrollversuch unverändert oder sogar meist gesteigert.

Tabelle 1.

Skelettmuskel: ohne Zusatz. Tyramin.

Konzentration	cmm O_2				O_2-Verbrauch: % des Kontrollversuches			
	1	2	3	4	1	2	3	4
Kontrollversuch	304	319	251	322	100	100	100	100
1.10^{-10}	336	338	270	346	110	106	107	107
1.10^{-9}	314	292	260	335	103	97	104	104
1.10^{-8}	304	285	284	366	100	89	113	114
1.10^{-7}	354	341	266	358	116	107	106	111
1.10^{-6}	349	331	261	352	115	104	104	109
1.10^{-5}	342	325	239	315	112	102	95	98
Versuchstier;	Kanin.	Hund	Frosch	Rind	Kanin.	Hund	Frosch	Rind

Tabelle 2.

Skelettmuskel: ohne Zusatz. Histamin.

Konzentration	cmm O_2				O_2-Verbrauch: % des Kontrollversuches			
	1	2	3	4	1	2	3	4
Kontrollversuch	251	253	210	239	100	100	100	100
1.10^{-10}	258	261	201	276	103	104	96	115
1.10^{-9}	216	213	194	247	86	84	93	103
1.10^{-8}	223	253	202	268	89	100	96	112
1.10^{-7}	275	272	226	295	109	108	108	123
1.10^{-6}	270	268	247	302	107	106	118	126
1.10^{-5}	257	266	222	280	102	105	106	117
Versuchstier:	Kanin.	Hund	Frosch	Rind	Kanin.	Hund	Frosch	Rind

Tabelle 3.

Herz: ohne Zusatz.

Konzentration	cmm 0_2		0_2-Verbrauch: % des Kontrollversuches	
	Tyramin	Histamin	Tyramin	Histamin
Kontrollversuch	279	293	100	100
1.10^{-10}	306	302	110	103
1.10^{-9}	298	291	107	99
1.10^{-8}	313	334	112	114
1.10^{-7}	302	311	108	106
1.10^{-6}	300	324	107	111
1.10^{-5}	285	285	102	97
Versuchstier:	Rind			

Tabelle 4.

Leber: ohne Zusatz.

Konzentration	cmm 0_2				0_2-Verbrauch: % des Kontrollversuches			
	Tyramin		Histamin		Tyramin		Histamin	
	1	2	1	2	1	2	1	2
Kontrollversuch	246	293	259	284	100	100	100	100
1.10^{-10}	268	308	271	304	109	105	105	107
1.10^{-9}	259	291	265	290	106	99	102	102
1.10^{-8}	274	335	284	317	112	114	109	112
1.10^{-7}	268	319	305	332	109	109	117	117
1.10^{-6}	256	308	330	339	104	105	128	119
1.10^{-5}	245	299	308	318	100	102	119	112
Versuchstier;	Kanin.	Rind	Kanin.	Rind	Kanin.	Rind	Kanin.	Rind

Tabelle 5.

Hirn: ohne Zusatz.

Konzentration	cmm O_2		O_2-Verbrauch: % des Kontrollversuches	
	Tyramin	Histamin	Tyramin	Histamin
Kontrollversuch	303	277	100	100
1.10^{-10}	330	294	109	106
1.10^{-9}	270	272	89	98
1.10^{-8}	311	304	103	110
1.10^{-7}	312	313	103	113
1.10^{-6}	305	317	101	114
1.10^{-5}	289	290	96	105
Versuchstier:	Rind			

Die Histaminwirkung auf den Sauerstoffverbrauch verhält sich ähnlich wie die Tyraminwirkung, mit der Einschränkung, daß die Ausschläge zumeist größer sind. Die maximalen Steigerungen betragen bis über 25 %. Besonders stark gefördert durch Histamin wird der Sauerstoffverbrauch von Lebergewebe. Das Maximum der Wirkung tritt hier fast einheitlich in allen Histaminversuchen bei der Konzentration $1 \cdot 10^{-6}$ auf. Die Skelettmuskelversuche von Kaninchen und Hund stimmen weitgehend überein. Die Konzentration $1 \cdot 10^{-9}$ verzögert hier die Sauerstoffaufnahme deutlich. Die Steigerungen durch höhere Histaminkonzentrationen sind nur gering. Besonders stark gefördert wird die Sauerstoffaufnahme von Rindsmuskel (26 %), von Froschmuskel nur durch die Konzentration $1 \cdot 10^{-6}$.

Vergleicht man die an verschiedenen Organen vom Rind gewonnenen Ergebnisse, so ergibt sich, daß besonders stark die Sauerstoffzehrung von Rindsmuskel gefördert wird. Es folgen der Reihe nach die Sauerstoffwerte von Lebergewebe, Hirn und Herz.

Versuchsserie II.

Wie eingangs auseinandergesetzt, baut der Herzmuskel unter den Kohlenhydraten besonders leicht die Glukose ab. In den folgenden Versuchen wurde deshalb der Einfluß der beiden Amine auf die Sauerstoffaufnahme nach Zusatz von Glukose (0,2 %) untersucht. In Tabelle 6 sind die Versuchsergebnisse zusammengestellt.

Tabelle 6.
Herz: Glukosezusatz.

Konzentration	cmm O_2				O_2-Verbrauch: % des Kontrollversuches			
	Tyramin		Histamin		Tyramin		Histamin	
	1	2	1	2	1	2	1	2
Kontrollversuch	238	231	242	236	100	100	100	100
1.10^{-10}	298	303	281	302	125	131	116	128
1.10^{-9}	264	268	229	280	112	112	94	119
1.10^{-8}	287	316	287	304	120	137	118	129
1.10^{-7}	281	289	298	302	118	125	123	128
1.10^{-6}	278	285	304	305	117	123	125	129
1.10^{-5}	264	279	269	279	111	121	111	118
Versuchstier:	Hund	Rind	Hund	Rind	Hund	Rind	Hund	Rind

Tyramin und Histamin regen beide die Sauerstoffzehrung stark an und zwar in dem ganzen von uns untersuchten Konzentrationsbereich von $1 \cdot 10^{-10}$ bis $1 \cdot 10^{-5}$. Die Ausschläge sind am Rindsherz größer als am Hundeherz. Die maximalen Steigerungen betragen bis zu 37 %. An welcher Fermentreaktion die Giftwirkung ansetzt, läßt sich durch unsere Versuche nicht entscheiden. Das Glukosemolekül selbst wird nicht oxydativ verändert, sondern erst seine Spaltungsprodukte. Das Glukosemolekül zerfällt dabei in zwei Moleküle Triosen, das sind Verbindungen mit drei Kohlenstoffatomen. In Betracht kommt in erster Linie das Methylglyoxal, das unter Sauerstoffaufnahme Brenztraubensäure bildet. Die beiden Amine könnten einmal die Bildung dieser

Spaltungsprodukte der Glukose anregen, sodaß der Zelle oxydable Substanzen in vermehrter Menge angeboten werden, oder aber es könnte die Bildung der Spaltungsprodukte unverändert verlaufen, ihre Oxydation aber durch die Amine gefördert werden. Auf alle Fälle wird aber die Verwertung der Glukose im Herzmuskel durch die Amine beschleunigt.

Versuchsserie III.

Die Oxydation des für den Skelettmuskel wichtigsten Kohlenhydrates, des Glykogens, wurde in den folgenden Versuchen durch Zusatz von Glykogen hervorgehoben.

Wie aus Tabelle 7 zu entnehmen ist, läßt das Tyramin die Sauerstoffaufnahme von Skelettmuskel nach Zusatz von Glykogen unbeeinflußt, eine Ausnahme bilden die Konzentrationen $1 \cdot 10^{-7}$ und $1 \cdot 10^{-5}$ Tyramin. $1 \cdot 10^{-7}$ Tyramin steigert den Sauerstoffverbrauch sehr beträchtlich (um 30 %) und die Konzentration $1 \cdot 10^{-5}$ setzt ihn um 12 % herab.

Das Histamin zeigt nur einen fördernden Einfluß auf den Glykogenabbau. Hemmungen treten in dem von uns angewandten Konzentrationsbereich nicht auf.

Tabelle 7.

Skelettmuskel: Glykogenzusatz.

Konzentration	cmm O_2		O_2-Verbrauch: % des Kontrollversuches	
	Tyramin	Histamin	Tyramin	Histamin
Kontrollversuch	190	180	100	100
1.10^{-10}	202	204	106	113
1.10^{-9}	189	178	100	99
1.10^{-8}	196	192	103	107
1.10^{-7}	247	213	130	118
1.10^{-6}	195	190	103	105
1.10^{-5}	167	186	88	103
Versuchstier:	Rind			

Aussagen über den Angriffspunkt der Amine auf den Glykogenabbau zu machen, ist nach unseren Versuchen nicht zulässig, da eine große Anzahl von fermentativen Vorgängen durchlaufen werden müssen, ehe das Glykogenmolekül zu oxydablen Spaltungsprodukten abgebaut ist. Das Glykogenmolekül wird durch diastatische Fermente, Gewebsglykogenase, die an sich aus einer Reihe von Fermenten besteht, zu einer Hexose unter Wasseraufnahme hydrolisiert. Diese Hexose wird dann mit Phosphorsäure verestert unter Bildung von Hexosephosphorsäure. Der gebildete Ester wird wieder aufgespalten. Dabei entsteht anorganische Phosphorsäure und eine labile Hexose, an der die Aufspaltung des Hexosemoleküls einsetzt. Erst die entstehenden Triosen sind der Einwirkung des Sauerstoffs zugänglich.

Versuchsserie IV.

In der letzten Versuchsreihe wurde die Oxydation der Bernsteinsäure durch ausgewaschenen Skelettmuskel vom Kaninchen untersucht. Die Versuchsbedingungen liegen hier sehr einfach, weil ein derart vorbehandelter Muskel keinerlei Sauerstoffzehrung mehr zeigt, da durch das Auswaschen mit Wasser alle präformierten oxydablen Substanzen entfernt sind. Nach Zusatz von Bernsteinsäure tritt eine sehr erhebliche Sauerstoffzehrung auf, aber nicht unter Bildung von CO_2, weil die Oxydation der Bernsteinsäure bei der Fumarsäure aufhört. Die Fumarsäure wird durch Anlagerung von Wasser in Aepfelsäure umgewandelt, diese aber durch ausgewaschenen Skelettmuskel nicht weiter oxydiert. Das hat seinen Grund darin, daß das äpfelsäureabbauende Ferment leicht wasserlöslich ist und beim Auswaschen des Muskels beseitigt wurde. Zwischen Fumarsäure und Apfelsäure besteht ein Gleichgewichtszustand.

Wie aus Tabelle 8 hervorgeht, fördern beide Amine die Oxydation der Bernsteinsäure sehr stark, vor allem das Histamin in den Konzentrationen $1 \cdot 10^{-8}$ und $1 \cdot 10^{-7}$. Die Steigerungen der Sauerstoffaufnahme betragen hier über 60 %. Die Maximale Steigerung durch Tyramin ($1 \cdot 10^{-8}$) macht die Hälfte der Steigerung durch Histamin aus, (32 %).

Tabelle 8.

Ausgewaschener Skelettmuskel: Bernsteinsäurezusatz.

Konzentration	cmm O_2		O_2-Verbrauch: % des Kontrollversuches	
	Tyramin	Histamin	Tyramin	Histamin
Kontrollversuch	278	202	100	100
1.10^{-10}	337	216	121	107
1.10^{-9}	284	214	102	106
1.10^{-8}	357	331	132	164
1.10^{-7}	330	331	119	164
1.10^{-6}	331	348	119	123
1.10^{-5}	306	238	110	118
Versuchstier:	Kaninchen			

Zusammenfassung.

Die beiden biogenen Amine Tyramin und Histamin beschleunigen die Sauerstoffaufnahme von überlebenden Geweben. Besonders stark gefördert wird die Oxydation der Bernsteinsäure und der Glukose durch Herzmuskel. Die Steigerungen betragen bis über 60 %. Die Sauerstoffaufnahme vom Lebergewebe wird durch Histamin stärker angeregt als durch Tyramin. Die maximal steigernden Konzentrationen betragen für beide Amine $1{\cdot}10^{-8}$—$1{\cdot}10^{-6}$. Fast unempfindlich gegen Tyramin ist die Sauerstoffaufnahme vom Hirngewebe, sowie des Skelettmuskels nach Glykogenzusatz. Im letzteren Falle bewirkt nur die Konzentration $1{\cdot}10^{-7}$ Tyramin eine sehr starke Förderung des Sauerstoffverbrauchs.

Lebenslauf.

Als Sohn des Mittelschullehrers Friedrich Körner wurde ich am 31. Oktober 1912 zu Schüttorf i. Hann. geboren. Ich besuchte die Volks- und Mittelschule meines Heimatortes und dann das Realgymnasium zu Rheine i. Westf., an dem ich Ostern 1932 die Reifeprüfung ablegte. Anschließend widmete ich mich dem Studium der Zahnheilkunde an den Universitäten Marburg, wo ich im August 1933 die zahnärztliche Vorprüfung bestand, und Münster, wo ich im Dezember 1935 das Staatsexamen mit dem Prädikat „sehr gut“ bestand.